


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 4 : A61K 31/35, 35/78, 31/52 // (A61K 31/52, 31:515, 31:485 A61K 31:35, 31:04A61K 35/78 A61K 31:52, 31:515, 31:485 A61K 31:04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/ 03213 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 1989 (20.04.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT88/00079 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. Oktober 1988 (07.10.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: A 2558/87 A 478/88 (32) Prioritätsdaten: 8. Oktober 1987 (08.10.87) 25. Februar 1988 (25.02.88) (33) Prioritätsland: AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: BILAS, Andor [AT/AT]; Kirchengasse 48, A-1070 Wien (AT). (74) Anwälte: ITZE, Peter usw.; Amerlingstraße 8, A-1061 Wien (AT).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BB, BE (europäisches Patent), BG, BJ (OAPI Patent), BR, CF (OAPI Patent), CG (OAPI Patent), CH (europäisches Patent), CM (OAPI Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KP, KR, LK, LU (europäisches Patent), MC, MG, ML (OAPI Patent), MR (OAPI Patent), MW, NL (europäisches Patent), NO, RO, SD, SE (europäisches Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent), TG (OAPI Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: MIXTURE OF SUBSTANCES FOR STABILIZING METABOLISM (54) Bezeichnung: STOFFGEMISCH ZUR STABILISIERUNG DER STOFFWECHSEL-LAGE (57) Abstract <p>The invention concerns the use of at least one substance, which may be phenylethyl barbituric acid, papaverine, belladonna extract or theobromine, mixed with an agent for promoting peripheral blood circulation, e.g. khellin (5,8-dimethoxy-2-methylfuro-[4',5':6,7]-chromone), khellin derivatives, pentifyline, cinnerizine, xanthinol nicotinate or Extr. Ginkgo bil. or quercetine (3.5.7.3'.4' pentaoxyflavone) and/or an agent for promoting central blood circulation, e.g. erythrol tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, nitroglycerin or nitropentaerythrolum for the manufacture of a drug for stabilizing or normalizing the metabolism and/or the immune system in patients with metabolic disorders, such as diabetes, in particular those obliged to take insulin.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung mindestens eines Stoffes, ausgewählt aus Phenyläthylbarbitursäure, Papaverin, Belladonnaextrakt und Theobromin im Gemisch mit einem Mittel zur Förderung der peripheren Durchblutung, z.B. Khellin (5,8-Dimethoxy-2-methylfuro-[4',5':6,7]-chromon), Khellinabkömmlinge, Pentifylin, Cinnerizin, Xantinolnicotinat oder Extr. Ginkgo bil. bzw. Quercetin (3.5.7.3'.4' Pentaoxyflavon) und/oder eines Mittels zur Förderung der zentralen Durchblutung, z.B. Erythroltetranitrat, Isosorbidnitrat, Isosorbidmononitrat, Nitroglycerin oder Nitropentaerythrolum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stabilisierung bzw. Normalisierung des Stoffwechsels und/oder des Immunsystems von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. von Diabetikern, insbesondere von Insulinpflichtigen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Stoffgemisch zur Stabilisierung der Stoffwechsel-Loge

Stoffwechselerkrankungen sind in der heutigen Zeit aufgrund der ungesunden Ernährungsgewohnheiten sehr häufig, wobei bekannt ist, daß die einzelnen Stoffwechselkreisläufe beim Abbau der einzelnen Nahrungsmittelbestandteile über entsprechende Seitenwege miteinander verknüpft sind. Es kann daher vorkommen, daß beispielsweise überschüssige Kohlenhydrate in den Fettabbau eingeschleust werden, wo sie dann zur Bildung von Depotfett beitragen.

Manche Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. der Typ I Diabetes, sind auf Schädigungen des Immunsystems zurückzuführen, wobei der genannte Typ I Diabetes eine sogenannte "Autoimmunerkrankung" darstellt. Bei diesem Typ I Diabetes bilden sich nämlich Antikörper (Inselzellantikörper) gegen körpereigenes Gewebe, und zwar gegen die insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse, wobei es zu einer Selbstzerstörung dieser Betazellen kommt. Dadurch wird kein Insulin mehr an das Blut ausgeschüttet, so daß dieser Insulinmangel bei dem Typ I Diabetes durch Substitution mittels körperfremden Insulins behandelt wird.

Bei einem Nicht-Diabetiker erfolgt die Regulierung des Glukosehaushaltes durch das Wechselspiel zwischen Insulin- und Glukagon-Ausschüttung. Insulin wird dann ausgeschüttet, wenn durch Nahrungsaufnahme der Blutzuckerspiegel im Körper steigt. Durch Ausschüttung von Insulin wird in einem solchen Fall der Blutzuckerspiegel wieder auf die Normalwerte gesenkt. Sinkt der Blutzuckerspiegel unter ein gewisses Minimum, wird von den Zellen der Bauchspeicheldrüse Glukagon ausgeschüttet, wodurch Glukose aus der Leber an den Blutkreislauf abgegeben und so der Blutzuckerspiegel wieder stabilisiert wird.

Bei Diabetikern ist dieses Wechselspiel Insulinausschüttung/Glukagonausschüttung mehr oder minder stark gestört. Dabei ist dieses Wechselspiel aber nötig, um einerseits eine Überzuckerung (HYPER-Glykämie) zu vermeiden, die bei längerem Andauern u.a. zu einem Verlegen der Nierenmembran und von Kapillargefäßen führen würde, andererseits aber um eine Unterzuckerung (HYPO-Glykämie) zu verhindern, welche schon bei kürzerer Dauer u.a. zu einer Schädigung des Gehirnes und der Augen (Netzhautblutungen, im Extremfall Erblinden) führen würde.

Die Gefahr bei Personen, welche an Diabetes Mellitus, insbesondere vom Typ I leiden, wird nicht nur durch Insulinmangel verursacht, sondern liegt vor allem in den Schäden, welche meistens nach 8 - 13 Jahre dauernder Diabetesbehandlung dadurch einsetzen, daß durch eine Störung der Stoffwechselregelkreise eine mangelhafte Durchblutung, insbesondere der Kapillargefäße, auftritt, die nicht nur Anlaß für Schädigungen sowohl des vegetativen als auch des motorischen Nervensystems ist (diabetische Neuropathie), sondern auch Organe und Blutgefäße in Mitleidenschaft zieht. Es kann dabei u.a. zu folgenden Störungen kommen: Schlafstörungen, Störungen der Schmerz- und Temperaturempfindung, vegetative Dystonie, Störungen der Herzfunktion, Herzinfarkt, Störungen der Nierentätigkeit, Störungen der Darmtätigkeit, Störungen der Magentätigkeit, Störungen der Insulin- und Glukagonproduktion (Schockhypos), Störungen der Gehirntätigkeit, wodurch Störungen der Konzentrationsfähigkeit und des Gedächtnisses auftreten, wobei alle Wahrnehmungen stark beeinträchtigt, verringert und verzögert werden bzw. ganz ausfallen. Der Diabetiker will denken, kann es aber nicht. Versucht er mit Macht, dagegen anzukämpfen, so erlebt er seine eigene Hilflosigkeit. Er fällt Entscheidungen im Glauben, das

Richtige zu tun, kann aber die Konsequenzen daraus nicht erfassen. Weiters sind Störungen im Auge (Blutungen in der Netzhaut, Glaskörpertrübungen bis zur Erblindung etc.) sowie Durchblutungsstörungen in den Armen, Beinen, 5 Händen und Füßen, Gangrän, schwer heilende Wunden etc. als Langzeitschäden zu nennen.

Praktisch sind bei einem Langzeit-Diabetiker alle Regelkreise des Körpers empfindlich gestört.

10 Zusätzlich tritt mit zunehmender Dauer der Krankheit eine Anti-Insulin-Körperreaktion auf. Das Fremd-Insulin wird nämlich vom Körper nicht mehr in gleicher Weise angenommen wie in den ersten Jahren. Das führt zu steigendem Insulinbedarf, wodurch wieder das Auftreten von Langzeitschäden beschleunigt wird.

15 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, den Stoffwechsel und/oder das Immunsystem von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, insbesondere von Diabetikern, zu stabilisieren bzw. zu normalisieren, und zwar dahingehend, daß Langzeitschäden entgegengewirkt wird 20 bzw. bereits aufgetretene Langzeitschäden verbessert werden und/oder ihr Fortschreiten verhindert oder zumindest verzögert wird.

Die Erfindung sieht hierzu die Verwendung mindestens eines Stoffes, ausgewählt aus Phenyläthylbarbitursäure, 25 Papaverin, Belladonnaextrakt und Theobromin im Gemisch mit einem Mittel zur Förderung der peripheren Durchblutung, z.B. Khellin (5,8-Dimethoxy-2-Methylfuro-
[4',5':6,7]-Chromon), Khellinabkömmlinge, Pentifylin, Cinnerizin, Xanthinolnicotinat oder Extr. Ginkgo bil. bzw. 30 Quercetin (3.5.8.3'.4' Pentaoxy-flavon) und/oder eines Mittels zur Förderung der zentralen Durchblutung, z.B. Erythroltetranitrat, Isosorbitdinitrat, Isosorbitmononitrat, Nitroglycerin, oder Nitropentaerythrolum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stabilisierung bzw. 35 Normalisierung des Stoffwechsels und/oder des

Immunsystems von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. von Diabetikern, insbesondere von Insulinpflichtigen, vor. Die vorangeführten Stoffe in der angegebenen Kombination können dabei zur Herstellung eines
5 Arzneimittels gegen Störungen aller Stoffwechselregelkreise und damit auch der peripheren und zentralen Kapillar-Durchblutung sowie zur Verringerung bzw. Vermeidung der Antikörper-Produktion gegen in Diabetes-Mitteln, z.B. Insulin, enthaltenes körperfremdes Eiweiß
10 Verwendung finden.

Durch die erfindungsgemäße Maßnahme kann ein Arzneimittel geschaffen werden, das bei Verabreichung an Diabetiker, die mit Insulin od.dgl. Mitteln gegen Diabetes behandelt werden, die Stoffwechsellege
15 stabilisiert (normalisiert) und die periphere und zentrale Kapillar-Durchblutung fördert. Die vorerwähnten Probleme, von welchen Langzeitdiabetiker bis nun betroffen waren, können vermieden bzw. auf ein Minimum reduziert werden, so daß ohne großen Aufwand normogly-
20 kämische Zustände wieder hergestellt werden können.

Zusätzlich ist es möglich, bereits eingetretene Schäden, je nach deren Grad, teilweise oder sogar zur Gänze zu beheben. Weiters kann der Insulinbedarf auf ein Minimum reduziert und stabilisiert werden, da die
25 Antikörper-Produktion gegen Insulin unterdrückt wird. Zusätzlich ist es möglich, einen bereits erhöhten Insulinbedarf durch Anwendung des durch die Erfindung geschaffenen Heilmittels wieder auf den anfänglichen Insulinbedarf, zum Teil sogar unter denselben, zu senken.

30 Die Wirksamkeit des durch die erfindungsgemäße Maßnahme geschaffenen Heilmittels dürfte in einer Wechselwirkung zwischen den Stoffwechselkreisen und dem erwähnten Stoffgemisch gelegen sein. Die Stabilisierung (Normalisierung) aller Regelkreise erlaubt durch eine
35 erhöhte Insulin- und Diättoleranz eine problemlose

Anwendung der konventionellen Therapie (nur Depotinsulin).

Quercetin kommt in der Natur in den Blüten des Goldlacks, des Löwenmauls und der Rose sowie im Tee und im Hopfen vor.

Es wurde dabei auch gefunden, daß durch das erfindungsgemäß hergestellte Arzneimittel nicht nur eine Stabilisierung, sondern auch eine Normalisierung der Stoffwechsellaage auch beim Fettstoffwechsel und auch beim Eiweißstoffwechsel erzielt werden kann. Dies deshalb, weil insbesondere auch durch die Wirkung des Khellins auf low density lipids und high density lipids nicht nur der Zuckerstoffwechsel, sondern vor allem auch der Fettstoffwechsel beeinflussbar und regulierbar ist.

Aufgrund der die Regelkreise (auch hormonelle) und damit die Durchblutung der Gefäße normalisierenden Wirkung des erfindungsgemäß hergestellten Heilmittels werden auch andere Nebenwirkungen, wie z.B. die beim Diabetiker oft auftretende erektile Impotenz, behebbar.

Weiters kann auch durch das erfindungsgemäß hergestellte Mittel aufgrund der Normalisierung des Stoffwechsels eine Gewichtsnormalisierung erzielt werden, d.h., daß aufgrund von Stoffwechselerkrankungen Übergewichtige Patienten bei Beibehaltung ihrer Lebensgewohnheiten auf ihr Normalgewicht langsam zurückgeführt werden. Bei Diabetikern kann es dazu führen, daß untergewichtige Diabetiker wieder ihr Normalgewicht erreichen, ohne daß dabei die Insulingabe entsprechend geändert werden muß.

Da die Regelkreise des Körpers durch das erfindungsgemäß hergestellte Mittel in geordnete Bahnen gelenkt werden, können auch Störungen des Abwehrsystems erkannt und wieder mit dem richtigen "Schlüssel" versehen werden und damit normalisiert werden. Es funktionieren dann somit alle Regelkreise des Körpers, und zwar sowohl jene

des Kohlenhydratstoffwechsels als auch des Lipid- und des Eiweißstoffwechsels. Es wird also eine Antikörperbildung gegen Insulin der eigenen Betazellen und gegen Fremdinsulin vermieden bzw. unterdrückt. Weiters wird eine Störung der Alphazellen (Glukagonproduktionszellen) unterdrückt, wodurch Schockhypos vermieden werden.

Aufgrund der Normalisierung der Stoffwechsellage des gesamten Organismus wird damit auch die Abwehr gegen Fremdkörper und sonstige Krankheiten erhöht.

10 BEISPIEL 1:

Aus Erythroltetranitrat, Phenyläthylbarbitursäure, Papaverin, Belladonnaextrakt, Theobromin und Khellin (5,8-Dimethoxy-2-methylfuro- $[4',5':6,7]$ -chromon) wurden Dragees hergestellt, von welchen jedes 0,003 g Erythroltetranitrat, 0,02 g Phenyläthylbarbitursäure, 0,04 g Papaverin, 0,003 g Belladonnaextrakt, 0,15 g Theobromin und 0,0025 g 5,8-dimethoxy-2-methylfuro- $[4',5':6,7]$ -chromon enthielt. Eingenommen wurden (zusätzlich zur Insulinbehandlung) täglich 3 - 4 Dragees, in gleichmäßigen Zeitabständen. Es ergab sich eine Reduzierung des Insulinbedarfes von 85 Eh auf ca. 50 Eh, wobei 50 Eh die Anfangstagesdosis am Beginn einer ca. 30jährigen Insulinabhängigkeit betrug. Es konnte sowohl eine normale Funktion der Nieren als auch eine einwandfreie Coronardurchblutung beobachtet werden. Ebenso blieb die Schmerz-, Kälte- und Hitzewahrnehmung sowie die normale Durchblutung in den Extremitäten erhalten. Auch im Sehvermögen trat - über die altersbedingte Abnahme hinaus - keine Verschlechterung ein. Im Denk- und Wahrnehmungsvermögen trat nach der Behandlung durch Einnahme der, wie vorstehend beschrieben zusammengesetzten, Dragees eine deutliche und anhaltende Besserung ein. Anstelle von Dragees können auch Pulver oder Tabletten, welche die gleiche Rezeptur aufweisen, verabreicht werden.

In obigem Beispiel kann Erythroltetranitrat ersetzt werden durch Isosorbitdinitrat, Isosorbitmononitrat, Nitroglycerin oder Nitropentaerythrolum bei etwa gleicher Dosierung, was auch für einen etwaigen Ersatz von Khellin (5,8-Dimethoxy-2-methylfuro-[4',5':6,7]-chromon) durch Pentifylin, Cinnerizin, Xantinolnicotinat oder durch Extr.Ginkgo bil. bzw. Quercetin gilt. Der Anteil der Mittel zur Förderung der peripheren und der Mittel zur Förderung der zentralen Durchblutung richtet sich nach den Erfordernissen, die durch den Zustand des Patienten gegeben sind.

Nachstehend wird ein Genesungsverlauf eines Diabetikers sowie ein Genesungsverlauf einer übergewichtigen Person, welche das Übergewicht aufgrund einer Stoffwechselerkrankung besitzt, beschrieben. Aus diesen Genesungsverläufen ist die Wirkung des erfindungsgemäß hergestellten Mittels erkennbar.

BEISPIEL 2:

Diabetiker:

20 Augen: 10 Wochen nach Behandlungsbeginn bildet sich bereits vorhandene Retinopathie, welche vom Spezialisten an der Universitätsaugenklinik bescheinigt worden war und welche mit Laserstrahltherapie behandelt hätte werden sollen, zurück. Das Sehvermögen nimmt zu. Nach weiteren 25 30 Wochen Behandlung ist Retinopathie nicht mehr vorhanden, das Sehvermögen wird wieder so gut, daß bei guter Beleuchtung die Zeitung wieder ohne Lesebrille (Alter 58 Jahre!) gelesen werden kann. 30 Die Lesebrille wird nur noch bei schlechter Beleuchtung zum Lesen verwendet.

Nieren: 10 Wochen nach Behandlungsbeginn tritt die erste Besserung der bereits eingetretenen Nephropathie ein, die Beschwerden nehmen ab. Nach weiteren 20

Wochen Behandlung verschwindet die Nephropathie ganz; das Wohlbefinden ist wieder hergestellt.

5 Gehirn: 16 Wochen nach Behandlungsbeginn nimmt die Konzentrationsfähigkeit langsam zu, das bereits debile Verhalten wird langsam weniger debil, das Gedächtnis kehrt in ersten Anfängen wieder zurück. Logische Denkfehler werden bereits geringer und das kindisch-senile Verhalten tritt etwas in den Hintergrund, ebenso die totale Antriebschwäche. Nach weiteren 52 Wochen Behandlung kommt die Konzentrationsfähigkeit wieder voll zurück. Das Verhalten des Patienten wird wieder normal, das Gedächtnis setzt wieder voll ein, das logische Denken ist wieder vorhanden. Ebenso ist die alte Antriebskraft wieder voll vorhanden, das Tempo der geistigen und körperlichen Handlungen ist zurückgekehrt. Das Sprechen ist wieder fließend und logisch (Die unvollendeten Halbsätze gehören wieder der Vergangenheit an).

BEISPIEL 3:

Gewichtsabnahme eines Nichtdiabetikers:

25 Nach 2 Wochen Behandlung sank das Körpergewicht von 105 auf 103 kg (Körpergröße 1,68 m, Alter 51), nach 4 Wochen auf 101 kg, nach 6 Wochen auf 99 kg, nach 8 Wochen auf 97 kg, nach 11 Wochen auf 96 kg, nach 14 Wochen auf 95 kg, nach 17 Wochen auf 94 kg, nach 19 Wochen auf 93 kg, nach 21 Wochen auf 92 kg. Dabei hat der Patient die Lebensweise und die Ernährung nicht geändert. Der Patient spürte, wie die in den letzten Jahren ständig angesetzten Fettzellen an Armen, Beinen, Gesicht, Rücken, Hüften weniger wurden. Die Ödeme im Gesicht, unter den Augen verschwanden.

Patentansprüche:

1. Verwendung mindestens eines Stoffes, ausgewählt aus Phenyläthylbarbitursäure, Papaverin, Belladonnaextrakt und Theobromin im Gemisch mit einem Mittel zur Förderung der peripheren Durchblutung, z.B. Khellin
5 (5,6-Dimethoxy-2-methylfuro-[4',5':6,7]-chromon), Khellinabkömmlinge, Pentifylin, Cinnerizin, Xantinolnicotinat oder Extr.Ginkgo bil. bzw. Quercetin (3.5.7.3'.4' Pentaoxyflavon) und/oder eines Mittels zur Förderung der zentralen Durchblutung, z.B. Erythroltetranitrat,
10 Isosorbitdinitrat, Isosorbitmononitrat, Nitroglycerin oder Nitropentaerythrolum zur Herstellung eines Arzneimittels zur Stabilisierung bzw. Normalisierung des Stoffwechsels und/oder des Immunsystems von Patienten mit Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. von Diabetikern,
15 insbesondere von Insulinpflichtigen.
2. Verwendung des in Anspruch 1 genannten Stoffgemisches zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Störungen der peripheren und zentralen Kapillar-Durchblutung sowie zur Verringerung bzw. Vermeidung der
20 Antikörper-Produktion gegen in Diabetes-Mitteln, z.B. Insulin, enthaltenes körperfremdes Eiweiß.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/AT 88/00079

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ : A 61 K 31/35;35/78;31/52//A 61 K 31/52,31:515,31:485, 31:35,31:04)///A 61 K 35/78,31:52,31:515,31:485,31:04)		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl ⁴	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	Rote Liste,1963,Editio Cantor- Aulendorf/Württ. see page 249 "Coropar";page 858 "Procoronid"; page 1018"Spasmokhellan" (früher "Spasmokehl- line")	1,2
X	Dictionnaire Vidal.1961,O.V.P.(Paris,FR)see page 925, "Khelline delalande au phénobarbital"	1,2
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family:</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
14 Decemebr 1988(14.12.88)	10 January 1989(10.01.89)	
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/AT 88/00079

I. KLASSEFIZKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. ⁴ A 61 K 31/35; 35/78; 31/52// (A 61 K 31/52, 31:515, 31:485, 31:35, 31:04)///A 61 K 35/78, 31:52, 31:515, 31:485, 31:04)														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁷</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Klassifikationssystem</td> <td style="padding: 5px;">Klassifikationssymbole</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int. Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int. Cl. ⁴	A 61 K								
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole													
Int. Cl. ⁴	A 61 K													
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Art*</th> <th style="width: 70%; padding: 5px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung¹¹, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile¹²</th> <th style="width: 20%; padding: 5px;">Betr. Anspruch Nr.¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">Rote Liste, 1963, Editio Cantor - Aulendorf/Württ. siehe Seite 249 "Coropar"; Seite 858 "Procoronid"; Seite 1018 "Spasmokhellan" (früher "Spasmokehlline")</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">Dictionnaire Vidal. 1961, O.V.P. (Paris, FR) siehe Seite 925, "Khelline delalande au phénobarbital"</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,2</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; padding: 20px;">-----</td> </tr> </table>			Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³	X	Rote Liste, 1963, Editio Cantor - Aulendorf/Württ. siehe Seite 249 "Coropar"; Seite 858 "Procoronid"; Seite 1018 "Spasmokhellan" (früher "Spasmokehlline")	1,2	X	Dictionnaire Vidal. 1961, O.V.P. (Paris, FR) siehe Seite 925, "Khelline delalande au phénobarbital"	1,2	-----		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³												
X	Rote Liste, 1963, Editio Cantor - Aulendorf/Württ. siehe Seite 249 "Coropar"; Seite 858 "Procoronid"; Seite 1018 "Spasmokhellan" (früher "Spasmokehlline")	1,2												
X	Dictionnaire Vidal. 1961, O.V.P. (Paris, FR) siehe Seite 925, "Khelline delalande au phénobarbital"	1,2												

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>														
IV. BESCHEINIGUNG <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Datum des Abschlusses der internationalen Recherche</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Absendedatum des internationalen Recherchenberichts</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">14. Dezember 1988</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">10. 01. 89</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Internationale Recherchenbehörde</td> <td style="padding: 5px;">Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;">Europäisches Patentamt</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">M. VAN MOL </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	14. Dezember 1988	10. 01. 89	Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	Europäisches Patentamt	M. VAN MOL				
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts													
14. Dezember 1988	10. 01. 89													
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten													
Europäisches Patentamt	M. VAN MOL													

THIS PAGE BLANK (USPTO)